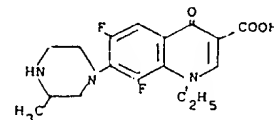


(54) AQUEOUS COMPOSITION OF QUINOLONECARBOXYLIC ACID

- (11) 63-174930 (A) (43) 19.7.1988 (19) JP
 (21) Appl. No. 62-6727 (22) 14.1.1987
 (71) HOKURIKU SEIYAKU CO LTD (72) KAZUMI OGATA(2)
 (51) Int. Cl. A61K31/445//C07D401/04

PURPOSE: To obtain a stable aqueous composition useful as an antimicrobial agent with hardly any irritancy, by adding a polyhydric alcohol or boric acid to isotonize quinolonecarboxylic acids and adjusting the pH to a given value.

CONSTITUTION: The aimed substance obtained by adding a polyhydric alcohol, e.g. glycerol, or boric acid to isotonize a compound expressed by the formula or a salt thereof, then adjusting the pH to 3~6.5, if necessary, blending an additive, e.g. buffering agent of pH adjuster, preservative germicide, chelating agent, etc., and preparing a pharmaceutical by a conventional method. The concentration of the compound expressed by the formula is about 0.01~10% based on the total amount and the polyhydric alcohol and boric acid are contained in amounts as follows, e.g. about 1.9% boric acid, about 2.6% glycerol, about 5.1% mannitol and about 5.1% glucose. The compound expressed by the formula having a wide antimicrobial spectrum against Gram-positive and Gram-negative bacteria is used as an injection, ear drop, nasal drop and eye drop for medical applications.

**(54) ANTIALLERGIC AGENT**

- (11) 63-174931 (A) (43) 19.7.1988 (19) JP
 (21) Appl. No. 62-3859 (22) 9.1.1987
 (71) YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD(1)
 (72) YUTAKA MARUYAMA(2)
 (51) Int. Cl. A61K31/47//C07D471/04

PURPOSE: To obtain an antiallergic agent, containing 4,5-dihydro-4,5-dioxo-1H-pyrrolo[2,3-f]quinoline-2,7,9-tricarboxylic acid or salts thereof, having low toxicity and effective against various allergic diseases.

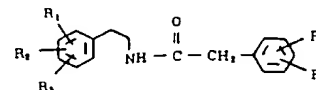
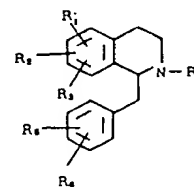
CONSTITUTION: An antiallergic agent containing 4,5-dihydro-4,5-dioxo-1H-pyrrolo[2,3-f]quinoline-2,7,9-tricarboxylic acid (hereinafter abbreviated to PQQ) or salts thereof as an active ingredient. Metal salts with Na, K, Ca, Mg, Al, etc., or salts with amino acids, e.g. lysine, etc., are cited as the above-mentioned salts. The PQQ is economically obtained in a large amount by cultivating a microorganism belonging to lactic acid bacteria, yeasts, imperfect fungi, etc. in addition to a chemical synthetic method. The above-mentioned antiallergic agent is effective against bronchial asthma, allergic rhinitis, etc. The PQQ or salts thereof in a normally effective amount can be blended with a pharmaceutically conventional medicinal additives and administered in various dosage forms.

(54) BLOOD PLATELET ANTIAGGLUTINATION AGENT

- (11) 63-174932 (A) (43) 19.7.1988 (19) JP
 (21) Appl. No. 62-6204 (22) 16.1.1987
 (71) KAKEN SHIYOUYAKU K.K. (72) TATSUZO FUJII(4)
 (51) Int. Cl. A61K31/47//C07D217/02, C07D217/04, C07D217/20, C07D491/056

PURPOSE: To obtain a blood platelet antiagglutination agent containing benzyloisoquinoline derivative including a novel compound or acid addition salt thereof as an active ingredient.

CONSTITUTION: A blood platelet antiagglutination agent containing a compound expressed by formula I (R_1 and R_2 are H, methoxy or benzyloxy; R_3 is H, OH or methoxy; R_4 is H or methyl; R_5 is benzyloxy or phenyl; R_6 is H or methoxy; R_1 and R_2 or R_3 and R_6 together may form methylenedioxy) or acid addition salt thereof, e.g. 6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-1(2-benzyloxy-3-methoxybenzyl)-isoquinoline, as an active ingredient. The above-mentioned pharmaceutical is effective in treating and preventing cerebral thrombosis, cardiac infarction, etc. In the case of oral administration, the agent is used in a dose within the range of 10~1,000mg/day, preferably 30~300mg/day expressed in terms of the active ingredient. The compound expressed by formula I (R_4 is H) is obtained by reacting a compound expressed by formula II with phosphorus oxychloride and reducing the resultant reaction product.



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-174930

⑬ Int.Cl.⁴
A 61 K 31/445
// C 07 D 401/04

識別記号
ADZ
2 4 1

庁内整理番号
7252-4C
6761-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)7月19日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 キノロンカルボン酸の水性組成物

⑯ 特 願 昭62-6727

⑰ 出 願 昭62(1987)1月14日

⑱ 発 明 者 緒 方 一 美 大阪府豊中市上新田4丁目8番B-701号

⑲ 発 明 者 寺 山 日 出 男 兵庫県伊丹市春日丘2-136-3 春日丘アーバンコンプレックスB-606

⑳ 発 明 者 武 居 智 兵庫県尼崎市南武庫之荘2丁目18-22 パラッイーナ武庫之荘305

㉑ 出 願 人 北陸製薬株式会社 福井県勝山市立川町1丁目3-14

㉒ 代 理 人 弁理士 砂 川 五 郎

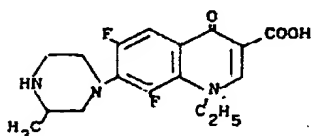
図 1

1. 発明の名称

キノロンカルボン酸の水性組成物

2. 特許請求の範囲

式



(I)

で示される化合物又はその塩に多価アルコール又はホウ酸を加え等塩化し、さらにpHを3~8.5に調整することを特徴とするI式のキノロンカルボン酸を含有する安定な水性組成物

3. 発明の詳細な説明

「産業上の利用分野」

本発明はキノロンカルボン酸の安定な等塩水性組成物に関する。

「従来の技術」

キノロンカルボン酸系合成抗菌剤は、近年目ざましい発展を遂げている。該抗菌剤としては、例えば特開昭60-84979号に開示されている。

これらの化合物を注射剤や点眼剤として使用しようとするときは、水への溶解度が高く、光や熱に安定で、しか

も等塩な水性製剤が必要とされる。

該化合物を含有する組成物としては、例えば、特開昭61-180771号公報に記載があり、そのpHを8~11に調整して、その組成物の安定化を図っているが、一般的に水性製剤については、中性ないし弱酸性であることが望ましいとされている。

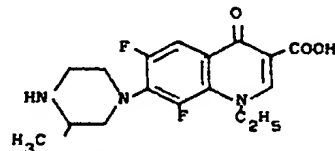
「発明が解決しようとする問題点」

注射剤や点眼剤を調整する場合、刺激性または組織障害性のため浸透圧を等塩化し、pHは中性ないし酸性にすることが望ましいとされている。

しかしながら、以下に述べる本発明の化合物を塩化ナトリウム、塩化カリウム等の等塩化剤を用いて、最適pH約3~8.5において等塩化しようとする、該化合物の濃度が薬効を発揮する濃度以下となり、満足すべき水性製剤が得られない欠点がある。

「問題を解決するための手段」

本発明は式



で示される化合物またはその塩（以下、本化合物と称する）に多価アルコールまたはホウ酸を加えて等塩化し、

さらにpHを3〜6.5に調整することを特徴とする上記化合物の安定な水性組成物に関する。

本発明者等は、本化合物を含有する刺激の少ない安定かつ等張な水性組成物を得るべく鋭意検討した結果、多価アルコールまたはホウ酸を加えて等張化し、さらにpHを3〜6.5に調整することによって画期的組成物を得ることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

本化合物を水に溶解させるとpH約6.5以下またはpH9以上の領域において、急激に溶解度を増し、例えば点眼剤や点耳剤の至適濃度約0.3(W/V)%より溶解度は高いが、等張化剤として塩化ナトリウム、塩化カリウム等の塩類を用いると刺激のない望ましい最適pH3〜6.5領域においては、水への溶解度が低下し、至適濃度に達しないことがわかった。さらに研究した結果、等張化剤として多価アルコール又はホウ酸を使用するとき、至適濃度以上の溶解性を有し安定かつ、等張な水性組成物が得られることを見出すことができた。

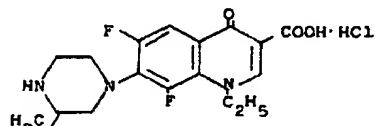
本発明の水性組成物は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有する本化合物を注射剤、点耳剤、点鼻剤や点眼剤として医療に使用することによって有用である。

本化合物としては、遊離型、水酸化ナトリウム、水酸化

ができる。これらの薬剤は予め本化合物の水性組成物中に添加しておいてもよく、また多価アルコールまたはホウ酸と混合しておいてもよい。場合によっては多価アルコールまたはホウ酸とこれらの薬剤とを溶解して水性組成物を調整しておいて、これに本化合物を溶解するという手段によることもできる。いずれにせよ、最終的に本化合物の酸性水性組成物に多価アルコールまたはホウ酸の少なくとも1種が共存する状態となるように適宜の手段を選択すればよい。

本発明の水性組成物には、本発明の目的を損なわない限り、本化合物以外の薬効成分を配合することができる。

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細の説明する。以下、化合物[I]とは下記式で示される



本化合物をいう。

化合物[I]の溶解度に対する等張化剤の影響

水及び各種等張化剤に本化合物を2%相当加え、水酸化ナトリウム水溶液でpHを5に調整した。これを25°Cの恒温槽中で24時間震盪し、0.45μmのフィル

カリウム等の無機塩基塩、モノー、ジー、トリアルキルアミン等の有機塩基塩、塩酸、硝酸等の無機酸塩または酢酸、クエン酸等の有機酸塩のいずれでもよい。

多価アルコールとしては、グリセリン、マンニトール、グルコース、キシリトール、キシロース、ソルビトール、プロピレングリコール等が例示される。

本化合物の濃度は、全量に対し0.01%〜10%程度、好ましくは0.3〜5%程度である。

多価アルコールまたはホウ酸の量は等張化に必要な量を含有させればよい。たとえばホウ酸が約1.8%程度、グリセリンは約2.8%程度、マンニトールが約5.1%程度そしてグルコースが約5.1%程度である。ホウ酸の場合、毒性の面から外用剤に限定される。

本発明の水性組成物により、本発明の目的に反しないかぎり、通常水性組成物に用いられる添加剤、たとえばpH調整剤の緩衝剤(リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤等)、防腐殺菌剤(塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、パラクロロメトキシフェノール、クロルクレゾール、フェニチルアルコール、ソルビン酸またはその塩、チメロサル、クロロブタノール等)、キレート剤(エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、鋸合リン酸ナトリウム等)等を通常添加される量で配合すること

ターで濾過した後、HPLC法で本化合物の含量を測定した。フィルターで濾過した後のpHは5であった。その結果は表Iのとおりであった。

表I

等張化剤(濃度)	化合物[I]の溶解度
なし	1.3(%)
塩化ナトリウム(0.9%)	0.18(%)
塩化カリウム(1.2%)	0.17(%)
ホウ酸(1.8%)	1.3(%)
グリセリン(2.8%)	1.2(%)
マンニトール(5.1%)	1.3(%)
グルコース(5.1%)	1.3(%)

等張化剤として、塩化ナトリウムや塩化カリウム等の塩類を用いると、溶解度が低下するのに対し、グリセリン、マンニトールやグルコースの存在下では低下しなかった。

安定性試験

下記に示した処方剤の製剤をポリプロピレン製容器に充填し、表IIに示す条件下で保存した。同表で示した期間でサンプリングし、外観、pH及び化合物[I]の含量を

化について試験を行った。化合物【I】の含量は高速液体クロマトグラフ法により測定した。

処方

化合物【I】	0.3 g
濃グリセリン	2.4 g
EDTA-2Na	0.01 g
塩化ベンザルコニウム	0.002 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100 ml

pH 6

表II

	残存率(%)	pH	外観
製造時	100.0	6.0	無色透明
室温-1月	100.0	6.0	〃
2月	100.0	6.0	〃
3月	99.8	6.0	〃
40℃-1月	100.0	6.0	〃
2月	100.0	6.0	〃
3月	99.4	6.0	〃
60℃-1月	99.9	6.0	〃
室内散乱-1月	98.7	6.0	〃
光			

以上より、着色、沈殿、pH変化、含量低下は認められなかった。

実施例 1 点眼剤及び点耳剤

化合物【I】	0.3 g
濃グリセリン	2.4 g
EDTA-2Na	0.01 g
塩化ベンザルコニウム	0.002 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100 ml

pH 6

実施例 2 点眼剤

化合物【I】	0.3 g
ホウ酸	1.8 g
エチル酸ナトリウム	0.01 g
メチルパラベン	0.02 g
プロピルパラベン	0.01 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100 ml

pH 6

手続補正書(自発)

昭和62年2月13日

特許庁長官 黒田 明雄殿

1. 事件の表示

昭和62年1月14日提出の特許願

2. 発明の名称

キノロカルボン酸の水性組成物

3. 補正をする者

事件との関係：特許出願人

住所 福井県勝山市立川町1丁目3-14

氏名 北陸製薬株式会社

代表取締役 伊藤 健二

4. 代理人

住所 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

電話 (402) 9088

氏名 弁理士(8334) 砂川 五郎

5. 補正の対象

発明の詳細な説明
明細書中詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書第7頁第8行及び第9頁第7行、16行の「滅菌」を「滅菌」と訂正する。

(2) 同第9頁の末尾に次記の章句を挿入する。

実施例 3 注射剤

化合物 [I]	0.3 g
アソニトール	4.8 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100ml

pH	6
----	---